

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Carcinoma Anal associado aos trajectos fistulosos da Doença de Crohn

Adelaide Clode Moreira Ornelas Valente



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Carcinoma Anal associado aos trajectos fistulosos da Doença de Crohn

Adelaide Clode Moreira Ornelas Valente

Orientado por:

Dr. João Malaquias

Julho'2017

RESUMO

As neoplasias malignas que surgem a partir das fístulas perianais associadas à D. Crohn são raras. No entanto, é uma patologia com mau prognóstico por ser diagnosticada tardiamente com doença avançada. Uma das principais questões é não haver guidelines de vigilância e tratamento.

O objectivo deste trabalho é indicar as características clínicas dos doentes do Hospital Santa Maria (HSM), que desenvolveram neoplasia perianal num trajecto fistuloso e compará-las com a literatura.

O diagnóstico dos nossos doentes foi tardio, sendo que a maioria obtiveram o diagnóstico por exame extemporâneo enquanto fizeram a ressecção abdomino-perineal com colostomia de derivação.

Por ser uma patologia rara, não existem guidelines de vigilância por ausência de estudos prospectivos significativos. No entanto, é uma doença diagnosticada tardiamente, com mau prognóstico e com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes após o tratamento. Portanto apesar de ser uma patologia rara, é merecedora de uma atenção prospectiva para clarificar os procedimentos a efectuar.

Palavras-chave: Doença de Crohn, doença fistulosa perianal, adenocarcinoma mucoso anal, carcinoma de células escamosas anal.

ABSTRACT

Cancer arising from Chron's disease associated perianal fistulae is rare. Nevertheless, it has poor prognosis due to its late diagnosis. One of the main issues is that specific vigilance and treatment guidelines are non-existent.

The aim of this final work is to refer the clinical aspects and characteristics of Hospital Santa Maria's patients who developed fistulae-associated perianal neoplasies and to compare them with the available literature.

Our patients' diagnosis was late and most of them were made during the abdomino-perianal resection.

Due to its rarity, there are no specific guidelines regarding vigilance since there are no significant prospective studies. This condition's late diagnosis and its poor prognosis negatively impact on the patients' post-treatment quality of life. Therefore, the main focus should reside on which procedures are to be performed.

Key words: Crohn's disease, anal fistulae, anal mucinous adenocarcinoma, anal squamous cell carcinoma.

.

ÍNDICE

Introdução	6
Objectivo	7
Doentes e Métodos	7
Resultados.....	7
Discussão	9
Conclusão	12
Bibliografia.....	12

INTRODUÇÃO

É conhecido que a doença de Crohn (DC) tem um risco aumentado de malignização. A presença de carcinoma anal está claramente associada com a presença de fístula perianal de longa duração. O adenocarcinoma mucinoso e o carcinoma de células escamosas têm sido cada vez mais documentados nos últimos 30 anos. A maioria dos estudos são de casos clínicos ou séries pequenas de doentes e normalmente, quer o adenocarcinoma quer o carcinoma de células escamosas são descritas em conjunto, dificultando o estudo de cada uma delas em separado. [1] Em doentes com doença de Crohn com fístulas de longa duração (mais de 10 anos), a taxa de incidência de adenocarcinoma é de 0.02% e a taxa de carcinoma pavimento-celular é de 0.7%, muito superior ao anterior. [2;3]

O adenocarcinoma mucinoso perianal é raro e constitui cerca de 3 a 11% de todos os carcinomas anais. Pode surgir a partir de novo, a partir de uma fístula ou de uma cavidade de abcesso. [4] Os factores de risco associados aos adenocarcinomas colorrectais como o Tabaco, consumo de álcool, síndrome metabólico ou obesidade não estão também relacionados com este tipo de adenocarcinoma anal. [5]

Até 43% dos doentes com doença de Crohn vão desenvolver doença perianal fistulizante. A patogénese ainda não está bem clarificada. Foi sugerido que o ambiente da mucosa em regeneração constante que ocorre numa fístula pode causar mudanças displásicas que pode conduzir em último caso ao adenocarcinoma. [6]

O diagnóstico é muitas vezes tardio por uma apresentação clínica não específica e por dificuldade de acesso às lesões. Uma mudança nos sintomas anais ou dor inexplicada devem de alertar o clínico. De forma geral, os doentes com adenocarcinomas associados a fístulas, têm um mau prognóstico. O seu diagnóstico é difícil e seu estado aquando a cirurgia é avançado. [7,8] Qualquer fistula que não responda ao tratamento cirúrgico ou farmacológico, é necessário suspeitar de um carcinoma associado à fístula. [9]

Na ausência de guidelines dirigidas a este grupo de doentes, é preciso considerar uma vigilância individualizada em doentes com doença perianal de longa duração. [10] Pode-se considerar uma ressecção perianal preventiva naqueles que têm uma lesão perianal severa, tendo em conta o mau prognóstico dos doentes com carcinoma anal. [2] O que está adoptado é a ressecção abdomino-perineal com colostomia de derivação ao diagnóstico definitivo.

OBJECTIVO

O objectivo deste trabalho é descrever os doentes que desenvolveram carcinoma anal numa fístula perianal em contexto de doença de Crohn no Hospital de Santa Maria e comparar os resultados obtidos com a literatura.

DOENTES E MÉTODOS

Os doentes aqui caracterizados são doentes que foram seguidos pela Cirurgia Geral do Hospital Santa Maria (HSM). Os doentes foram identificados através da base de dados fornecidos pelo serviço de gastroenterologia do HSM e pelos livros operatórios do arquivo de cirurgia geral. Foram consultados os livros a partir de Janeiro de 1995 até Abril de 2017. Os doentes correspondiam aos fornecidos pelo serviço de gastroenterologia com excepção de um doente que não constava na base de dados fornecida provavelmente pelo seu diagnóstico recente.

Depois de identificados os doentes foram consultados os seus processos físicos existentes quer no arquivo de cirurgia geral, quer no arquivo central do HSM. Foi completada alguma informação dos doentes com auxílio dos registos das consultas externas que se encontram informatizadas no Glintt.

RESULTADOS

Tabela 1 Quantificação dos doentes do HSM com DC; que tiveram doença perianal e que desenvolveram neoplasia perianal

	Total	Sexo feminino	Sexo masculino
Nº de doentes com DC	695	362	333
Nº de doentes com DC com doença perianal	198 (34.5%)	94	104
Nº de doentes com fístula perianal e que desenvolveram neoplasia anal	5 (0.72%)	4	1

Na base de dados da gastroenterologia do HSM estão registados 695 doentes com DC. Destes, 34.5% têm concomitantemente doença perianal e 0.72% desenvolveram adenocarcinoma anal associado a fístula perianal.

Tabela 2 Características demográficas e clínicas dos doentes diagnosticados com neoplasia no tracto fistuloso

Doente	A	B	C	D	E
Sexo	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino
Idade ao diagnóstico do ADC	41	53	s/d	63	46
Tempo entre início da DC até ao diagnóstico ADC (em anos)	10	9	-	20	22
Tempo entre fístula e diagnóstico ADC (em anos)	1	4	-	1	6
Fístula	Transfincteriana e rectovaginal	Transfincteriana	s/d	Transfincteriana	Transfincteriana, supraesfincteriana, glúteos e sulcos interglúteo
Alteração sintomática	Incontinência fecal e rectorragias	s/d	s/d	Rectorragias	Não
Extensão da DC	Íleo, cólon e recto	Íleo, cólon	Íleo, cólon	Íleo, cólon e recto	Íleo, cólon e recto
Diagnóstico histopatológico	Extemporâneo; ADC mucinoso	s/d; Carcinoma pavimento-celular	Extemporâneo; ADC mucinoso	s/d; Carcinoma pavimento celular	Biópsia; ADC mucinoso
Cirurgia	Colostomia de derivação	s/d	RAP	RAP	RAP
Metástases	Pulmonares (existentes no momento do diagnóstico)	Não	Não	Não	Não

s/d: sem dados; RAP: ressecção abdomino-perineal

A idade média dos doentes ao diagnóstico do cancro anal associado a fístula foi de 50.25 anos. O intervalo de tempo entre o início da doença de Crohn e o diagnóstico do

adenocarcinoma foi de 15.25 anos, e do aparecimento destas lesões até ao diagnóstico da neoplasia foi de 3 anos. Este tempo não tem em conta outras doenças perianais que os doentes tenham tido previamente.

Não sabemos o tipo de fístula de um doente por falta de informação, mas todas as outras são transfincterianas. Adicionalmente um dos doentes tinha múltiplas fístulas, quer transfincteriana quer no tecido glúteo.

Todos se enquadram na classificação L3 de Montreal, tendo manifestação da doença no íleon e no cólon.

Dois dos doentes manifestaram alterações sintomáticas que levaram à procura da etiologia. Ambos os doentes apresentaram rectorragias. Outros dois doentes não têm dados desta variável e um dos doentes não manifestou nenhuma alteração sendo que a suspeita foi dada pela alteração da pele adjacente às fístulas glúteas.

Apenas um dos doentes fez uma biopsia dirigida à neoplasia devido ao fácil acesso da região glútea. Os restantes dois doentes dos quais termos informação só obtiveram o diagnóstico com exame extemporâneo. Três dos doentes sabemos que têm adenocarcinomas mucinoso e os outros dois, carcinoma pavimento-celular.

A cirurgia optada na maioria dos doentes foi a ressecção abdomino-perineal com colostomia de derivação. Numa doente, por esta já apresentar doença avançada com metástases pulmonares, foi feito apenas uma colostomia de derivação.

DISCUSSÃO

O adenocarcinoma mucinoso perianal é raro e constitui cerca de 3 a 11% de todos os carcinomas anais. Pode surgir a partir de novo, a partir de uma fístula ou de uma cavidade abcedada. [4]. Apesar do carcinoma pavimento-celular ser mais frequente, temos 3 doentes com adenocarcinoma mucoso e apenas 2 doentes com pavimento-celular.

De forma geral, não parece haver diferença na prevalência deste tumor em ambos os sexos, no entanto, no sexo masculino surge de forma mais tardia e com mais anos de evolução de DC.[11] A idade média de diagnóstico do ADC é pelos 50 anos, normalmente após 20 anos de evolução de doença de Crohn. De facto, o adenocarcinoma surgiu mais precocemente nas mulheres em comparação ao único

doente homem, e realmente a média das idades ao diagnóstico foi de 50,25 anos. Na literatura referem que fístulas de longa duração, ou seja, com pelo menos 10 anos, é um factor de risco. No entanto, nos nossos doentes a doença perianal anterior estava mal descrita nos processos, não sendo possível declarar o tempo exacto da doença perianal sob a qual tinham sofrido. Sabemos, no entanto que os trajectos fistulosos destes doentes, onde surgiram as alterações neoplásicas, tinham em média 3 anos. Não havendo uma boa história clínica, põe-se em questão a relevância do tempo em que começamos a pensar numa altura em começar a vigilância frequente das fístulas.

Várias são as hipóteses que tentam explicar o aparecimento do adenocarcinoma como complicação da doença de Crohn. No entanto não existe nenhum consenso no que diz respeito à sua etiologia. É possível que seja devido à regeneração constante da mucosa nas fístulas, outros consideram que a imunossupressão causada pela própria doença faz parte do mecanismo de carcinogénese ou ainda o uso prolongado de metronidazol, azatioprina e dos imunobiológicos. Esta última hipótese foi rejeitada por alguns autores no entanto os casos relatados são poucos [12].

Clinicamente, pode surgir dor, rectorragias, massa ou edema perianal e libertação de conteúdo cronicamente. Ao toque rectal pode apresentar apenas uma área endurecida adjacente à fístula. Além disso, a estenose e dor anal podem dificultar o exame, protelando o diagnóstico.[12]

Geralmente, o adenocarcinoma mucinoso tem um prognóstico reservado devido ao diagnóstico tardio, que é feito já com este num estágio avançado. O tumor já tem pelo menos 5 cm em 80% dos casos relatados no momento do diagnóstico. As metástases surgem principalmente nos gânglios inguinais e retro-rectais. [3] O diagnóstico do adenocarcinoma mucinoso costuma ser difícil devido à dificuldade em obter biopsias. São necessárias múltiplas biopsias dos trajectos fistulosos ou das massas perianais para fazer o diagnóstico definitivo. O exame histopatológico contém células cancerígenas que produzem grandes quantidades de mucina extracelular, sendo que o componente mucinoso constitui mais de 50% do volume do tumor, que é o que caracteriza o adenocarcinoma mucinoso. [12]

Além das alterações clínicas, o crescimento súbito da lesão existente e o aparecimento de conteúdo mucóide em vez de purulento devem aumentar a suspeita para este tipo de adenocarcinoma. [13]

É necessária uma avaliação do tracto gastrointestinal com vista a pesquisar qualquer outra neoplasia para realizar o diagnóstico definitivo. Para avaliar extensão da doença, é necessário recorrer a algumas modalidades imagiológicas como a ecografia endoscópica, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. [5,13]

A primeira escolha de tratamento curativo é a ressecção abdomino-perineal com excisão extensa da fossa isquiorectal e da pele adjacente. [14] Esta tem de ser feita com base no estudo imagiológico ou na citologia da mucina, quando não é possível obter biopsia do tecido neoplásico. [11] O prognóstico depois da ressecção cirúrgica é bom caso o diagnóstico seja precoce, pois trata-se de um tumor bem diferenciado, de crescimento lento e com rara metastização nos nódulos linfáticos. [12] No entanto, é uma cirurgia que afecta a qualidade de vida do doente devido à necessidade de colostomia. [11]

Ao contrário do carcinoma pavimento celular, no qual está bem definido a utilização de radioterapia no seu tratamento, ainda não está bem estabelecido o papel da radioterapia no tratamento do adenocarcinoma mucinoso perianal. [14] Na literatura, está recomendada a ressecção cirúrgica em primeiro lugar e não a quimioterapia ou radioterapia neo-adjuvante, que poderá causar a disseminação do tumor. [15] No entanto, em todos os casos relatados, inclusivamente num caso relatado no HSM, os autores optaram por fazer terapia neo-adjuvante e apoiam fortemente essa decisão. [3,5,13,14,16] Num artigo referem a diminuição do tumor em 50% do seu tamanho, permitindo fazer uma RAP com margens negativas. [3] Sabe-se que um follow-up cuidadoso com quimioterapia ou radioterapia adjuvante pode ajudar a prevenir recorrência locorregional e melhorar a sobrevivência. No entanto, é necessária uma recomendação mais assertiva para a melhor forma de aplicar um tratamento que aumente a sobrevivência destes doentes.

Deve ser efectuada uma vigilância regular para todos os doentes com doença perianal na DC. Deve de incluir biopsias de rotina de qualquer lesão suspeita e biopsias sob anestesia ou curetagem dos tractos fistulosos quando necessário. [7]

CONCLUSÃO

Novas modalidades de diagnóstico e marcadores de prognóstico devem ser desenvolvidos para identificar pacientes em risco de desenvolver carcinomas perianais. Um melhor entendimento e interpretação dos mecanismos biológicos e moleculares da patogênese podem ajudar a estabelecer estratégias terapêuticas para combater a doença. Biopsias de rotina nas fístulas de longa duração devem ser bem consideradas para permitir um diagnóstico precoce. Os nossos doentes já tinham doença avançada aquando o diagnóstico pelo que o tratamento teve de incluir uma colostomia que afecta grandemente a qualidade de vida dos nossos doentes que, para além do mais, são jovens. Não nos podemos esquecer que talvez o mais importante a definir são normas de vigilância.

BIBLIOGRAFIA

1. Iesalnieks I, Gaertner W. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010;16(10):1643-1648.
2. Ogawa H, Haneda S. Adenocarcinoma Associated with Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *Anticancer Research* 2013 33: 685-690
3. Ibáñez J. Adenocarcinoma mucinoso en fístula perianal de largo tiempo de evolución tratado mediante QT-RT neoadyuvante y amputación abdominoperineal laparoscópica. *Cirugía Española*. 2006;79(3):184-185.
4. Arana de la Torre M, Jiménez Escovar F, García González J, Alvarez Abad I, Colina Alonso A. Carcinoma escamoso de ano en enfermedad de Crohn perianal severa de larga evolución. *Cirugía Española*. 2016;94(3):198-200.
5. Purkayastha A, Sharma N, Dutta V, Bisht N, Pandya T. Mucinous adenocarcinoma of perianal region: an uncommon disease treated with neo-adjuvant chemo-radiation. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:52.
6. Papaconstantinou I, Mantzos D. Anal adenocarcinoma complicating chronic Crohn's disease. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015;10:201-203.

7. Annese V, Beaugerie L. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(11):945-965.
8. Beaugerie L, Itzkowitz S. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1441-1452.
9. Laukoetter M, Mennigen R. Intestinal Cancer Risk in Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;15(4):576-583.
10. Slessor A. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surgical Oncology*. 2013;22(4):230-237.
11. Okada K, Shatari T. Is histopathological evidence really essential for making a surgical decision about mucinous carcinoma arising in a perianal fistula? Report of a case. *Surgery Today*. 2008;38(6):555-558.
12. Alencar S, Corrêa R. Mucinous adenocarcinoma arising from recurrent perianal fistula in patient with Crohn's disease: case report. *Journal of Coloproctology*. 2014;34(3):185-188.
13. Santos M, Nogueira C. Mucinous Adenocarcinoma Arising in Chronic Perianal Fistula: Good Results with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery. *Case Reports in Surgery*. 2014;2014:1-5.
14. Ohta R, Sekikawa K. A Case of Perianal Mucinous Adenocarcinoma Arising from an Anorectal Fistula Successfully Resected after Preoperative Radiotherapy. *Case Reports in Gastroenterology*. 2013;7(2):219-223.
15. : Simha V, Kapoor R, Gupta R, Bahl A, Nada R. Mucinous adenocarcinoma of the rectum: a poor candidate for neo-adjuvant chemoradiation? *J Gastrointest Oncol* 2014;5(4):276-279
16. Ilbawi A, Simianu V. Wide Local Excision of Perianal Mucinous Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(4):e16-e18.